



TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 23 FEB 2003

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/PEA/416)	
Demande internationale No. PCT/FR 03/02091	Date du dépôt international (jour/mois/année) 04.07.2003	Date de priorité (jour/mois/année) 11.12.2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C12Q1/68		
Déposant CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE et al		
<p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend ⁵ 4 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent 3 feuilles.</p>		
<p>3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Base de l'opinion</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priorité</p> <p>III <input type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certains documents cités</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale</p>		
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 15.06.2004	Date d'achèvement du présent rapport 22.02.2005	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Leber, T N° de téléphone +49 89 2399-7195 	

Demande internationale n° : PCT/FR 03/02091

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR 03/02091

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport.)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration			
Nouveauté	Oui:	Revendications	4-19
	Non:	Revendications	1-3
Activité inventive	Oui:	Revendications	
	Non:	Revendications	1-19
Possibilité d'application industrielle	Oui:	Revendications	1-19
	Non:	Revendications	

2. Citations et explications

voir feuille séparée

Concernant le point V

Déclaration motivée selon l'article 35(2) PCT quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Base de la procédure d'examen au fond quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1.1 Il est fait référence au/x/ document/s/ suivant/s/:

- D1: US-A-4 238 757 (SCHENCK JOHN F) 9 décembre 1980 (1980-12-09)
- D2: SOUTEYRAND E ET AL: "DIRECT DETECTION OF THE HYBRIDIZATION OF SYNTHETIC HOMO-OLIGOMER DNA SEQUENCES BY FIELD EFFECT" JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY. B, MATERIALS, SURFACES, INTERFACES AND BIOPHYSICAL, WASHINGTON, DC, US, vol. 101, 1997, pages 2980-2985, XP001040796 ISSN: 1089-5647
- D3: TSURUTA H. ET AL.: "Detection of the products of apolymerase chain reaction by an ELISa system based on an ion sensitive field effect transistor" JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METHODS, vol. 176, 1994, pages 45-52; XP009021947
- D4: WO 03/054225 A (BIOCHIP TECHNOLOGIES GMBH ;LEHMANN MIRKO (DE); MICRONAS GMBH (DE);) 3 juillet 2003 (2003-07-03)
- D5: WO 03/052097 A (MIYAHARA YUJI ;HATTORI KUMIKO (JP); YASUDA KENJI (JP); HITACHI HIG) 26 juin 2003 (2003-06-26)

1.2 Les documents D4 et D5 ont une date de priorité et/ou une date de déposé plus tôt que la présente demande de brevet international. Par conséquence, l'objet de ces documents peu être relevant pour la présente demande de brevet international dans la phase régional ou national.

2. Nouveauté

2.1 Le document D1 divulgue un transistor à effet de champ; la région active ("gate") dudit transistor étant chargé d'anticorps. En mettant ledit transistor en contact avec un tampon contenant l'antigène spécifique pour ledit anticorps, l'interaction entre

l'anticorps et l'antigène peut être mesurée par un courant source-drain. Ladite mesure est améliorée en réduisant la concentration du sel présent dans le tampon de mesure par rapport à la concentration du sel dans le tampon d'interaction entre l'anticorps et l'antigène (D1, abrégé; Fig. 1 et 2; col. 3, ligne 15 - col. 6, ligne 45). De plus, D1 divulgue que plusieurs substances peuvent être mesurées en même temps (D1, Fig. 3; col. 5, ligne 42 - col. 6, ligne 23) et que les mesures sont effectuées d'une façon différentielle (D1, col. 4, lignes 11-39).

L'objet des revendications est défini par la méthode de mesure différentielle.

Toutefois aucune précision supplémentaire concernant de mesures n'est indiquée dans les revendications (par exemple mesure effectuée dans la phase temporelle ou stationnaire). En conséquence, l'objet des revendications 1-3 manque de nouveauté (Art 33(2) PCT).

- 2.2 Les modifications introduites avec la lettre du 10.09.2004 ne conduisent pas à étendre l'objet de la demande au-delà du contenu de la demande telle qu'elle a été déposée. Elles sont par conséquent en accord avec les dispositions de l'article 34(2) b) PCT.

3. Inventivité

- 3.1 Les revendications dépendantes 4-19 ne contiennent aucune caractéristique qui, en combinaison avec celles de l'une des quelconque revendications à laquelle elles se réfèrent, définisse un objet qui satisfasse aux exigences du PCT en ce qui concerne l'activité inventive en vue du document D2 qui divulgue la détection directe de l'hybridation des oligonucléotides par un transistor à effet de champ (D2; titre; abrégé; page 2981, Fig. 1; page 2983, Fig. 3, page 2985, Fig. 11) et document D3 qui divulguent la détection des produits d'une réaction PCR en employant un transistor à effet de champs (D3, titre; abrégé; page 47, Fig. 1; page 50, Fig. 3 et 4).

4. Application industrielle

- 4.1 L'objet de la demande défini par les revendications 1-19 apparaît être susceptible d'application industrielle (Art 33(4) PCT).

REVENDECATIONS

1) Procédé de détection électronique d'au moins une interaction spécifique entre des molécules sondes fixées sur au moins une zone active d'un capteur et des biomolécules cibles, caractérisé en ce que ledit capteur est constitué par un réseau de transistors à effet de champ (T_1 , T_2 , ...) dont chacun présente une région de source (5), une région de drain (D), ainsi qu'une région de porte qui constitue une zone active (3) sur laquelle ladite interaction spécifique doit être détectée, et caractérisé en ce qu'il comporte les étapes suivantes :

a) mettre en contact au moins une dite zone active (3) avec des molécules sondes d'un type donné fixées sur ladite zone active.

b) mettre en contact au moins certaines des molécules sondes avec des biomolécules cibles susceptibles d'interagir avec lesdites molécules sondes et effectuer une dite interaction dans un tampon réactionnel ayant une première concentration en sel.

c) mesurer au moins un point de la caractéristique courant de drain/tension source-porte/tension source-drain d'au moins un transistor dudit réseau pour détecter ladite interaction spécifique au moins pour un point de mesure obtenu dans un tampon de mesure ayant une deuxième concentration en sel qui est inférieure à la première concentration pour des molécules sondes ayant été soumises à ladite interaction spécifique

ladite mesure étant effectuée par différence entre ledit point de mesure et un point de référence, dans un dit tampon de mesure, pour des molécules sondes n'ayant pas été soumises à une interaction spécifique ou par différence entre deux points de mesure obtenus dans un dit tampon de mesure pour des molécules sondes ayant été soumises à deux interactions différentes.

2) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ledit point de référence est déterminé à partir de molécules sondes du même type que celles qui ont été soumises à ladite interaction spécifique, et présentant soit la même séquence, soit une séquence différente.

3) Procédé selon une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que la mesure différentielle de l'étape c) est réalisée sur deux groupes de molécules sondes fixées sur des zones actives (3) distinctes, les biomolécules sondes de l'un des groupes ayant été soumises à l'interaction de l'étape b) et l'autre pas.

4) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les molécules sondes soumises auxdites deux interactions différentes sont du même type, qu'elles aient ou non des séquences identiques.

5) Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que ladite mesure différentielle de l'étape c) est réalisée sur deux groupes de molécules sondes fixées sur des zones actives (3) distinctes, les molécules sondes de l'un des groupes ayant été soumises à ladite interaction spécifique et les molécules sondes de l'autre groupe ayant été soumises à une autre interaction spécifique.

6) Procédé selon une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que la mesure différentielle de l'étape c) est réalisée sur les mêmes molécules sondes avant et après qu'elles soient soumises à ladite interaction lors de l'étape b).

7) Procédé selon une des revendications précédentes, caractérisé en ce que ladite mesure d'au moins un point de la caractéristique met en œuvre l'application d'une tension donnée (U_{DS}) entre le drain et la source d'au moins un transistor, ainsi que l'application dans un premier cas d'une tension donnée (U_{GS}) entre la porte et la source dudit transistor, dans un deuxième cas d'un courant de drain (I_D) donné audit transistor.

8) Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que dans le premier cas, le point est obtenu en mesurant le courant de drain I_D et dans le deuxième cas en mesurant la tension U_{GS} entre la porte et la source.

9) Procédé selon une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le tampon de mesure est du KCl.

10) Procédé selon une des revendications précédentes, caractérisé en ce que la concentration du tampon réactionnel est comprise entre 20m M et 1 M.

11) Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que la concentration du tampon de mesure est supérieur à 0,002 m M et inférieur à 20m M.

5 12) Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que la concentration du tampon de mesure est au moins égale à 0, 01m M.

13) Procédé selon une des revendications 11 ou 12, caractérisé en ce que la concentration du tampon de mesure est au plus égale à 15m M.

10 14) Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le passage entre un tampon à un tampon de concentration inférieure est séparé par une étape de rinçage.

15 15) Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que les molécules sondes sont des molécules, notamment des biomolécules, susceptibles d'être reconnues par un type de biomolécule cible.

16) Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que les molécules sondes et/ou les biomolécules cibles sont des molécules d'ADN, d'ARN ou de protéines, ou bien encore des vitamines.

20 17) Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que les biomolécules sondes sont des molécules d'ADN et en ce que les transistors à effet de champ sont de type à canal n à appauvrissement, avec une polarisation de porte négative.

25 18) Procédé selon une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comporte avant a) au moins une étape de mesure de contrôle avec un dit tampon de mesure.

30 19) Procédé selon une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comporte la circulation à travers au moins un microcanal fluide d'au moins une solution qui constitue une référence ou qui contient des molécules cibles pour la mettre en contact avec au moins un dit transistor à effet de champ.